

原著 拡散係数測定の基準物選択に関する基礎的研究

著者	佐々木 洋介, 小倉 隆英, 町田 好男, 森 一生, 石橋 忠司, 齋藤 春夫, 丸岡 伸, 高井 良尋, 佐藤 行彦, 千田 浩一, 仲田 栄子, 細貝 良行, 田村 元
雑誌名	東北大学医学部保健学科紀要
巻	18
号	1
ページ	37-44
発行年	2009-01
URL	http://hdl.handle.net/10097/44355

拡散係数測定の基準物質選択に関する基礎的研究

佐々木洋介¹, 小倉隆英², 町田好男², 森 一生³,
石橋忠司⁴, 齋藤春夫⁴, 丸岡 伸⁵, 高井良尋⁶,
佐藤行彦⁶, 千田浩一⁵, 仲田栄子⁶, 細貝良行⁵,
田村 元²

¹東北大学大学院医学系研究科 運動機能再建学分野

²東北大学大学院医学系研究科 先端放射線診断技術学分野

³東北大学大学院医学系研究科 医用画像工学分野

⁴東北大学大学院医学系研究科 画像診断技術学分野

⁵東北大学大学院医学系研究科 核医学技術学分野

⁶東北大学大学院医学系研究科 放射線治療分野

Basic Study on Selection of the Standard Materials for Diffusion Coefficient Measurement

Yosuke SASAKI¹, Takahide OGURA², Yoshio MACHIDA², Issei MORI³,
Tadashi ISHIBASHI⁴, Haruo SAITO⁴, Shin MARUOKA⁵, Yoshihiro TAKAI⁶,
Yukihiko SATO⁶, Koichi CHIDA⁵, Eiko NAKATA⁶, Yoshiyuki HOSOKAI⁵
and Hajime TAMURA²

¹Department of Restorative Neuromuscular Rehabilitation, Tohoku University Graduate School of Medicine

²Department of Noninvasive Diagnostic Imaging, Tohoku University Graduate School of Medicine

³Department of Radiological Imaging and Informatics, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁴Department of Diagnostic Image Processing, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁵Department of Nuclear Medicine and Technology, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁶Department of Therapeutic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Key words: 拡散係数測定, 基準物質, n-デカン, エタノール, n-プロパノール

Recently, the study on diffusion coefficient (DC) measurement using diffusion-weighted imaging (DWI) in MRI has been performed eagerly. However suitable standard materials for evaluating measurement precision and accuracy of DC do not exist at present. So we selected some materials as the candidates of suitable standard materials for DC measurement and evaluated appropriateness of them. N-decane, ethanol and n-propanol was selected as the standard materials. DWI of them was obtained changing b value, and DC and signal to noise ratio (SNR) per b value was measured. Then we evaluated appropriateness of them as the standard materials from appearance degree of chemical shift artifact (CSA), fitness to DC of precedent study and measurement precision of DC. As

a result of measurement, CSA did not appear in n-decane, however it appeared in ethanol and n-propanol. DC of n-decane and ethanol agreed well with it of precedent study, however DC of n-propanol was lower than it of precedent study. Coefficient of variation of n-decane, ethanol and n-propanol was 0.40, 1.47, and 5.44%. Therefore it was thought that n-decane and ethanol was especially useful as the candidates of standard materials for DC measurement.

1. はじめに

拡散強調画像 (diffusion weighted imaging: DWI) は、主に水分子の拡散運動を反映した MRI 画像の一種である¹⁾。DWI から拡散係数を測定でき、これを腫瘍の組織学的分類やフォローアップスタディなどに利用しようという研究が近年盛んに行われている²⁻⁵⁾。しかし一方で、撮影装置の違いや測定に用いる b 値の違いによって拡散係数が変化するということも多数報告されている。

拡散係数に関する研究を行う際は、事前に装置の測定精度や測定した拡散係数の正確性について検討しておく必要があるが、それらを行うための適切な基準物質は現時点では報告されていない。よって本研究では、DWI からより正確に拡散係数を算出して、種々の疾患を定量的に判断可能とすることを大目標とし、拡散係数測定の基準物質になり得ると考えられる候補物質の適合性を評価することを目的とした。

2. 方 法

2.1 基準物質候補の選択

理想的な拡散係数測定の基準物質は、拡散係数が DWI 以外の方法ですでに測定されている必要がある。これによって、DWI で測定した拡散係数が正しい値かどうか判断できる。Tofts らは、シクロヘキサン等の 15 種類の物質を拡散係数測定の基準物質の候補として選出し、その拡散係数を 4.7T NMR spectrometer で測定した⁶⁾。これらの中で、Tofts ら以外によっても拡散係数の測定されている物質が、基準物質の候補としてより適合していると考えられる。

また、本研究の大目標は拡散係数によって種々の疾患を定量的に評価することであり、基準物質

の拡散係数も生体内に含まれる物質に近いものでなければならない。さらに、臨床現場でも扱い易いように、安価で無毒な物質であることが望まれる。

以上のような特徴を満たす物質として、Tofts らが実験した 15 種類の物質の中から、n-デカン、エタノール、n-プロパノールを今回の研究対象とした。

2.2 使用機器および撮影条件

MRI 装置は Intera Achieva 1.5T (Philips Medical Systems, Netherland) を、コイルは 8 チャンネルアレイ型のヘッドコイルを使用した。撮影条件は、FOV を 23 cm、マトリックスは 128×128、パラレルイメージングのリダクションファクターは 2.5、スライス厚は 6 mm とした。また、TR は 4,000 msec、TE は 89 msec、加算回数は 3 回で、フリップ角は 90 deg、MPG 印加法は x, y, z 軸方向の 3 軸加算法とし、撮像シーケンスはスピンエコー型 echo planer imaging (EPI) を使用した。

2.3 測定方法

測定物質は 500 ml バイアル封入でかつ未開封の物質を、バイアル入りのまま使用した。また、拡散係数は温度によって変化するため、撮影の 3~4 時間前には測定物質を MR 室内に放置し、撮影時には測定物質の温度と MR 室の温度が熱平衡状態になるように配慮した。撮影はそれぞれの物質において、 b 値を 0, 400, 800, 1,200, 1,600, 2,000 [s/mm^2] と変化させた DWI を 3 回ずつ撮影した。同時に撮影時の室温も記録した。

撮影された DWI から拡散係数および各 b 値における信号雑音比 (signal to noise ratio: SNR) を測定した。ここで、SNR 測定には差分法⁷⁾を使用した。差分画像は各物質の 1, 2 回目の画像から

作成し、関心領域 (region of interest: ROI) は測定対象の中心部に直径 13.48 mm の円状に取った (図 1)。

なお、画像解析ソフトは Image J (National Institutes of Health, USA) を、表計算ソフトは Excel (Microsoft Co., USA) を使用した。

ケミカルシフトアーチファクト (chemical shift artifact: CSA) の有無、先行研究の拡散係数との適合性、拡散係数の測定精度を各物質について検討し、それぞれの拡散係数測定 of 基準物質として

の適合性を総合的に評価した。なお、測定精度は変動係数を評価 of 指標とした。

2.3.1 拡散係数

拡散強調画像 of 信号強度 $S(d)$ は次式で表される⁸⁾。

$$S(d) = S(se) \cdot \exp(-b \cdot D) \quad (1)$$

$$S(se) \propto \left[1 - \exp\left(-\frac{TR - TE}{T_1}\right) \right] \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (2)$$

$S(se)$: スピンエコー of 信号強度

D : 拡散係数 [m^2/s]

b : b 値 [s/m^2]

本研究では、 $b=0$ で撮影した画像 of 信号強度 $S(se)$ と、上述 of b 値で撮影した画像 of 信号強度 $S(d)$ より、 b 値毎に (1) 式を用いて拡散係数 D を計算した。ROI は測定対象 of 中心部に直径 27.85 mm の円状に取り (図 2-a)、同一物質では b 値 of 変化に依らず同じ位置で測定した。ただし、CSA によって測定対象がシフトしている場合は、シフトが重なっている部分に ROI を取った (図 2-b)。

2.3.2 温度補正

拡散係数 of 温度変化はアレニウス則に従うとされる⁹⁾。

$$D = D_0 \exp\left(-\frac{Q}{RT}\right) \quad (3)$$

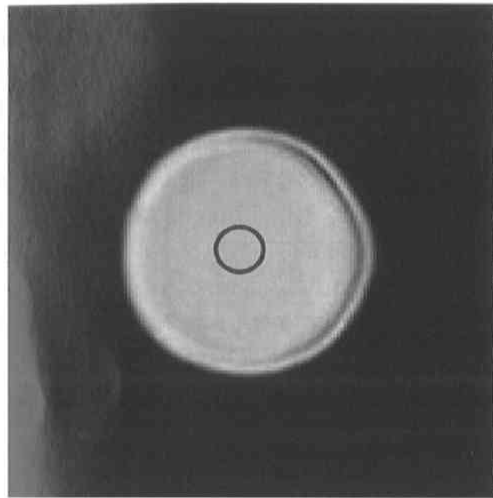


図 1. SNR of ROI 設定
SNR 測定時における DWI 上 of ROI の設定位置を示している。

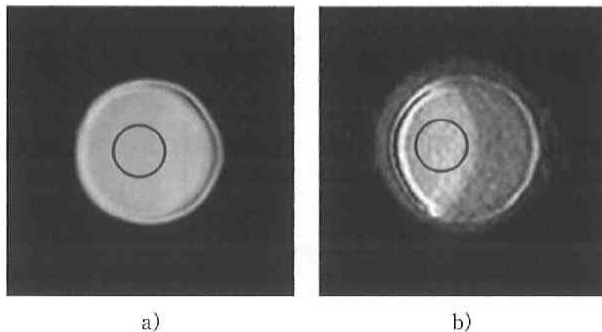


図 2. 拡散係数 of ROI 設定
拡散係数測定時における DWI 上 of ROI の設定位置を示している。
a) CSA が生じない場合、b) CSA が生じた場合である。

D_0 : 頻度因子 [m^2s^{-1}]

Q : 拡散の活性化エネルギー [Jmol^{-1}]

R : 気体定数 8.31447 [$\text{JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$]

T : 絶対温度 [K]

ここで D_0 と Q は物質固有の定数である。

測定した拡散係数と先行研究の拡散係数を比較する際、DWI 撮影時の温度が先行研究の温度と異なる場合は、(3) 式を用いた補間計算より、撮影時の温度における先行研究の拡散係数を求めた¹⁰⁾。

3. 結 果

測定温度は 23.0°C で、撮影した各物質の画像を図 3 に示す。

各物質の拡散係数の測定結果を図 4 に示す。n-デカンは 1.328 ± 0.005 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$] (mean \pm SD), 変動係数 0.40% であった。エタノールの拡散係数は 1.027 ± 0.015 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$] で変動係数は 1.47%, n-プロパノールは 0.533 ± 0.030 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$], 変動係数 5.44% であった。

n-デカン, エタノール, n-プロパノールについて、測定した拡散係数と先行研究の拡散係数との比較を図 5 に示す。Tofts らの先行研究⁹⁾において、n-デカン, エタノール, n-プロパノール拡散係数はそれぞれ 1.352 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$], 1.037 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$], 0.584 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$], Partington らの先行研究¹¹⁾において、エタノール, n-プロパノール拡散係数はそれぞれ 0.989 [$\times 10^{-3}$

mm^2/s], 0.616 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$], Douglass らの先行研究¹²⁾において、n-デカンの拡散係数は 1.248 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$], Rathbu らの先行研究¹³⁾において、エタノールの拡散係数は 0.970 [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$] であった。また、温度補正は 5% 程度であった。

SNR の測定結果を図 6 に示す。n-デカンの b 値 = 400, 800, 1,200, 1,600, 2,000 [s/mm^2] の SNR は 125.9, 101.6, 69.1, 42.7, 23.9 で、エタノールは 33.3, 26.7, 21.7, 13.4, 9.7, n-プロパノールは 9.6, 12.8, 13.8, 13.3, 8.0 であった。

4. 考 察

CSA は、共鳴スペクトルの違いによって画像の位置情報がずれてエンコードされることによって生じる^{14,15)}。共鳴スペクトルは周囲の電子密度によって異なり、電子密度が高いほど高磁場側に現れる。n-デカンの共鳴スペクトルは 0.9, 1.3 ppm, エタノールは 1.2, 3.4, 3.7 ppm, プロパノールは 0.9, 1.6, 3.2, 3.6 ppm で、スペクトル幅はそれぞれ 0.4 ppm, 2.5 ppm, 2.7 ppm である¹⁶⁾。CSA はスペクトル幅に比例するため、エタノールと n-プロパノールで CSA が生じたのは、この大きなスペクトル幅が原因であると考えられる。

図 3-b, 図 3-c よりエタノールと n-プロパノールの CSA は体積の約半分がシフトしているため、画像計測に適当な画像が得られておらず、この点においては拡散係数測定の基準物質としては不適だと考えられる。Tofts らは、理想的な基準物

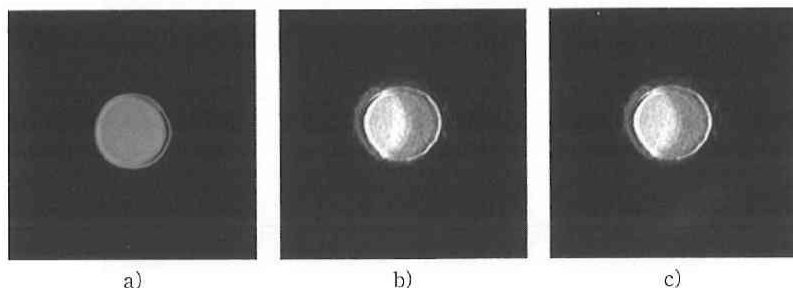


図 3. 撮影画像

$b=800$ [mm^2/s] における各物質の DWI を示している。

a) n-デカン, b) エタノール, c) n-プロパノールをあらわす。画像が見やすいよう物質毎に画像のウィンドレベルおよびウィンド幅を変えてある。

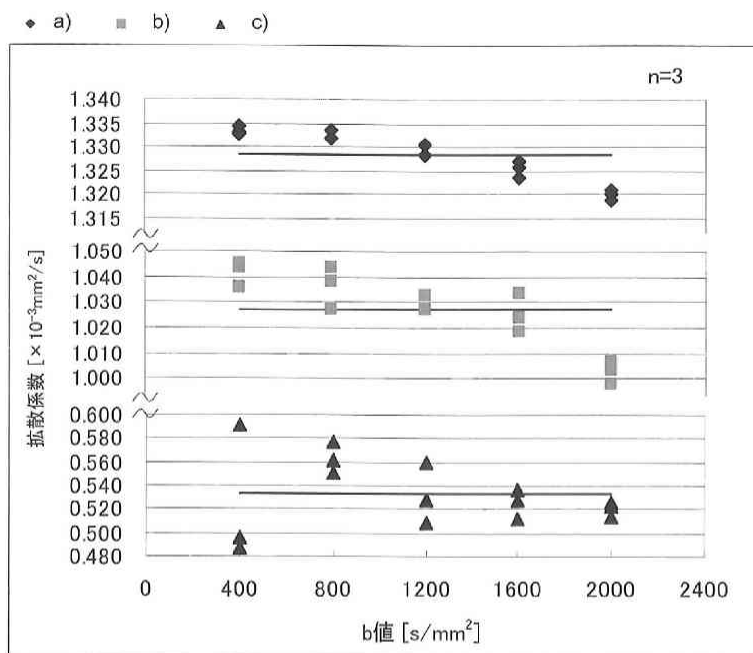


図 4. 拡散係数の測定結果

各 b 値での拡散係数を示している。

a) n -デカン, b) エタノール, c) n -プロパノールをあらわす。黒線は各々の物質の拡散係数の平均値を表す。

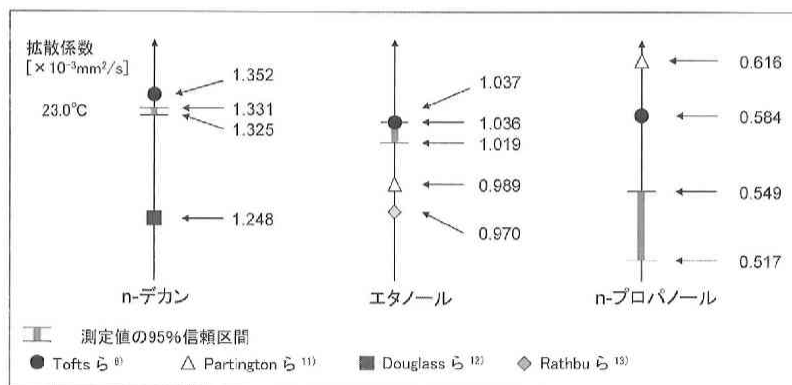


図 5. 拡散係数の比較

測定した拡散係数と先行研究の拡散係数を物質毎に一直線上に示している。

質は共鳴スペクトルの幅が小さくならないとしており⁶⁾, 我々の結果も彼らの報告と同様の結果と考える。

CSA は拡散係数の測定精度と深く関係してい

ると考えられ、議論の余地がある。CSA は共鳴スペクトルの違いによって生じ、共鳴スペクトルの違いは DWI の撮影で通常使用される EPI シーケンスにおいて信号低下に大きく影響する¹⁷⁾。した

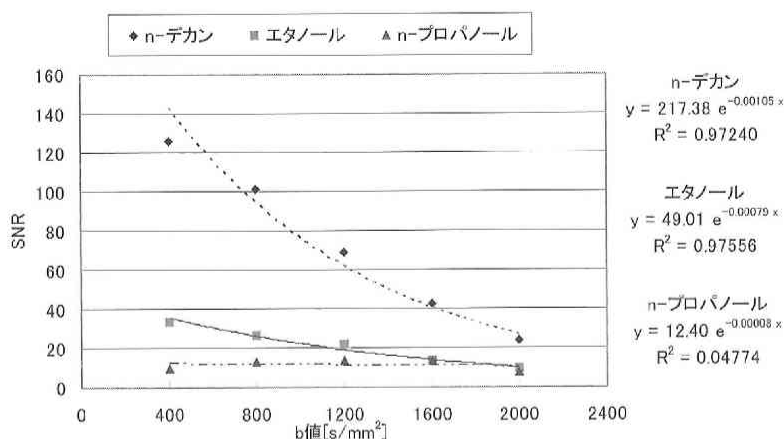


図6. SNRの測定結果
各 b 値におけるSNRの変化を示している。右側に各物質における近似結果および R^2 値を示した。

がって、拡散係数の測定精度を論じる際CSAは特に重要な要因であると考ええる。

今回の実験における拡散係数の測定結果は、異なる b 値で計算した値を同等に扱い平均値で示した。拡散係数は物質固有の値であり、異なる b 値で撮影してもそれ自体は変化しない。しかし、 b 値が高くなるほど信号の減衰はおおきくなり雑音成分が増加するため、より正確に拡散係数を測定するためには、 b 値毎に重み付けして解析する必要があると考えられる。

図5より、n-デカンとエタノールの拡散係数は先行研究と近い値が得られたが、n-プロパノールは先行研究よりも小さい値となった。

(1) 式に示した通り、拡散強調画像の信号は b 値の増加に伴い指数関数に従って減衰するため、SNRも指数関数に従い低下する。後藤らの、高い b 値で撮影したDWIの有用性を検討した報告においては、 b 値の増加に伴いSNRが低下したと報告している¹⁸⁾。

図6よりn-デカンとエタノールは b 値の増加に伴いSNRが低下している。しかしn-プロパノールは b 値の増加にかかわらずSNRは低いままで、 b 値の増加によってSNRが低下するという関係が成立していない。以上より、本研究にて撮像されたn-プロパノールの拡散強調画像(図

3-c)は、拡散現象を正しく反映していないと考えられる。したがって、本研究におけるn-プロパノールの拡散係数が先行研究の値と異なる値となったのは、SNRの低さが原因であると考ええる。

n-プロパノールのSNRが低かったのは、今回の撮影条件では十分な信号が収集できなかった、ということが原因の1つとして考えられる。これを解消するためには、加算回数を増やすなどの工夫が必要であるが、その場合は撮影時間が長くなるため、n-プロパノールは拡散係数測定の基準物質として不適であると考えられる。

今回の計測方法における各物質の測定精度は、n-デカンは変動係数が0.40%と小さく、測定精度は良いと考えられる。また、n-デカンはCSAが現れずSNRも高かった。エタノールは変動係数が1.47%で測定精度は悪く、CSAも生じた。ただし $b=2,000$ [s/mm²]のSNRは9.74と低く、仮にこの画像から計算した拡散係数を除外した場合、変動係数は0.81%とさらに小さくなる。n-プロパノールは変動係数が5.44%で測定精度は悪く、CSAが生じSNRも常に低かった。したがって、CSAがなくSNR高いほど、 b 値の変化に依らず測定精度が良いと考えられる。

以上より、n-デカンはCSAが現れず、拡散係数はToftsらの先行研究と近い値が測定できてお

り、測定精度も良いため、その適合性は高いと考えられる。エタノールは CSA が生じたものの測定精度は比較的良く、拡散係数も Tofts らの先行研究と近い値を測定できている。さらに、エタノールは他の物質よりもはるかに安価で扱い易いため、その適合性は高いと考えられる。n-プロパノールは CSA が生じ測定精度も悪く、測定した拡散係数は先行研究の拡散係数とかなり差があったため、その適合性は低いと考えられる。

n-デカンとエタノールは拡散係数測定 of 基準物質として特に適合していると考えられ、今後は装置 of 測定精度や拡散係数 of 正確性についての評価だけではなく、シーケンス of 最適化や拡散係数 of 装置間での補正などにも利用されることが期待される。

本研究において、拡散係数測定は各 b 値につき 3 回ずつ行ったが、今後は各 b 値での測定回数を増やし、各 b 値における測定精度を検討する必要があると考えられる。また、撮影装置 of 違いが測定精度に及ぼす影響についても今後の課題としたい。

5. 結 語

拡散係数測定 of 基準物質候補として適当な物質を選出しその適合性 of 評価を行った。測定対象は n-デカン、エタノール、n-プロパノールとし、CSA of 有無、先行研究 of 拡散係数と of 適合性、測定精度 of 観点から基準物質としての適合性を評価した。測定 of 結果、n-デカンは CSA が生じなかったがエタノール、n-プロパノールは CSA が生じた。また n-デカンとエタノールは先行研究 of 拡散係数と近い値となったが、n-プロパノールは先行研究 of 拡散係数よりも低い値となった。さらに n-デカン、エタノール、n-プロパノール of 変動係数はそれぞれ 0.40, 1.47, 5.44% であった。これより、n-デカンとエタノールは拡散係数測定 of 基準物質として適当であると考えられた。

また n-デカンとエタノールは、装置 of 測定精度や拡散係数 of 正確性についての評価だけではなく、シーケンス of 最適化や拡散係数 of 装置間での補正などにも利用されることが期待される。今後

は、撮影装置 of 違いが測定精度に及ぼす影響についても検討していきたい。

6. 謝 辞

本研究に御協力していただいた東北大学病院 MR 室 永坂竜男氏に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 関谷 透: 拡散強調画像, 福田国彦編, MRI 免許皆伝 CD-ROM による読影シミュレーション, 第 2 版, 日本医事新報社, 東京, 2006, p 45-46
- 2) Kuroki, Y., Nasu, K., Kuroki, S., Murakami, K., Hayashi, T., Sekiguchi, R., Kawano, S.: Diffusion-weighted Imaging of Breast Cancer with the Sensitivity Encoding Technique: Analysis of the Apparent Diffusion Coefficient Value, *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, Vol. 3, No. 2, 79-85, 2004
- 3) Canine, M., De Keyser, F., Meerschaert, J., Jani, J., Lewi, L., Deprest, J., Dymarkowski, S., Demaerel P.: A diffusion-weighted template for gestational age-related apparent diffusion coefficient values in the developing fetal brain, *Ultrasound Obstet Gynecol*, **30**, 318-324, 2007
- 4) Schulz, U.G.R., Flossmann, E., Francis, J.M., Redgrave, J.N., Rothwell, P.M.: Evolution of the diffusion-weighted signal and the apparent diffusion coefficient in the late phase after minor stroke: A follow-up study, *Journal of Neurology*, **274**, 375-383, 2007
- 5) Matoba, M., Tonami, H., Kondou, T., Yokota, H., Higashi, K., Toga, H., Sakuma, T.: Lung Carcinoma: Diffusion-weighted MR Imaging-Preliminary Evaluation with Apparent Diffusion Coefficient, *Radiology*, Vol. 243 No. 2, 570-577, 2007
- 6) Tofts, P.S., Lloyd, D., Clark, C.A., Barker, G.J., Parker, G.J.M., McConville, P., Baldock, C., Pope, J.M.: Test Liquids for Quantitative MRI Measurements of Self-Diffusion Coefficient In Vivo, *Magnetic Resonance in Medicine*, **43**, 368-374, 2000
- 7) 小倉明夫, 宮井 明, 前田富美恵, 福武弘之, 菊元力也: MR 画像 of 的 SNR 測定に関する基礎的検討, *日本放射線技術学会誌*, 第 59 巻 第 11 号, 508-

- 513, 2003
- 8) 荒木 力: MRI「再」入門 臨床からみた基本原理, 南江堂, 東京, 1999, p 262
- 9) 岡田 勲, 菅野隆志, 倉田道夫, 白崎信一, 高橋洋一, 田中和子, 升田利史郎, 増田勇二, 吉田 清: 力学的性質と輸送現象, 日本化学会編, 化学便覧基礎編 II, 第3版, 丸善, 東京, 1984, p 63-65
- 10) 縄田和満: Excel による統計入門, 朝倉書店, 東京, 2004, p 172-180
- 11) Partington, J.R., Hudson, R.F., Bagnall, K.W.: Self-diffusion of Aliphatic Alcohols, nature, **169**, 583-584, 1952
- 12) Douglass, D.C., McCall, D.W.: Diffusion in paraffin hydrocarbons, The Journal of Physical Chemistry, **62**, 1102-1107, 1958
- 13) Rathbu, R.E., Babb, A.L.: SELF-DIFFUSION IN LIQUIDS. III. TEMPERATURE DEPENDENCE IN PURE LIQUIDS, The Journal of Physical Chemistry, **65**, 1072-1074, 1961
- 14) 土橋俊男: MRI の Artifact, 日本放射線技術学会誌, 第 59 巻第 4 号, 1370-1375, 2003
- 15) 小倉明夫: MR 信号について, 日本放射線技術学会誌, 第 59 巻第 2 号, 263-267, 2003
- 16) Pouchert, C.J., Behnke, J.: The Aldrich library of ^{13}C and ^1H FT-NMR spectra, H.W. Whitlock, Aldrich Chemical, USA, 1993, 2, 163
- 17) Elster, A.D., Burdette, J.H.: Question & Answer in MAGNETIC RESONANCE IMAGING, 荒木力監訳, MRI「超」講義 Q&A で学ぶ原理と臨床応用, 第2版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2003, p 278
- 18) 後藤利昭, 岡 雅大, 大屋重幸: 頭部拡散強調画像における高い b 値の有用性に関する検討, 日本放射線技術学会誌, 第 60 巻第 8 号, 1142-1139, 2004